



TITLE:

Pregnane X 受容体リガンドによる 薬物間相互作用のin silico予測に 関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

吉田, 秀哉

CITATION:

吉田, 秀哉. Pregnane X 受容体リガンドによる薬物間相互作用のin silico予測に関する研究. 京都大学, 2016, 博士(薬学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19649>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博士（薬学）	氏名	吉田 秀哉
論文題目	Pregnane X 受容体リガンドによる薬物間相互作用の in silico 予測に関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>併用薬によって主薬効が変化したり副作用が発現する薬物間相互作用が臨床上大きな問題となっている。核内受容体を介した薬物代謝酵素活性の誘導はその原因の一つであり、医薬品開発ではそのリスクを予測し回避するためのin silico技術の確立が強く求められている。Pregnane X 受容体(PXR)はCYP3A4やP-gpの誘導に関わるリガンド結合型転写因子であり、PXRリガンドとなる薬物の多くが薬物間相互作用を引き起こすことが報告されてきた。本研究では、その相互作用予測に対するニーズが医薬品開発ステージによって異なり、創薬分子設計では核内受容体との分子間相互作用、臨床橋渡し研究ではin vitroからin vivoへの補外にあると考え、両側面からの予測法の開発に取り組んだ。なお、予測科学において一般には物理化学や生理学等に基づく機構論的シミュレーションが理想とされるものの、現実的には利用可能なパラメーターの数や精度に応じて理論モデルの粗視化や経験モデルの導入を適宜図ることが重要である。こうした点を考慮し、核内受容体との分子間相互作用には再帰分割法を利用した機械学習モデルを、in vitro/in vivo補外予測に対しては代謝酵素の転写／翻訳過程を組み込んだ拡張生理学的速度論モデルを開発した。以下、これらの研究成果について2章に渡って論述する。</p> <p>第一章 再帰分割法を利用したPregnane X 受容体活性化予測ディシジョンツリーの構築</p> <p>化合物とPXRとの結合予測に関しては、X線構造に基づく計算法的手法が検討されてきたが、結合中心が大きく柔軟であるために構造的に多様な化合物ではモデル化に成功していない。そこで、構造活性相関モデルの利用が有効と考えられるが、経験的なモデル開発において汎化性を高めるためには大規模なデータセットを構築することが重要である。申請者の所属研究室では既に、テキストマイニングシステムによる化合物-CYP間相互作用情報の自動抽出に成功している。しかしながら、本システムは自然言語処理に基づくため、タンパク質の機能分類に応じて適した動詞リストを作成する必要がある。そこで、システム改変を加えた上で、PubMed要旨の解析を行いキュレーションも行ったところ、169件の化合物とPXRの相互作用情報を得ることに成功した。なお、テストセットでの確認実験では、化合物名抽出では再現率・適合率とも94.6%、相互作用抽出では再現率・適合率とも89.7%と高い性能を発揮した。一方、本テキストマイニングシステムをP-gpの解析に適用し、種々の異なる機能タンパク質に有効であることも確認した。</p> <p>化合物によるPXR活性化を予測するディシジョンツリーを作成するために、前述</p>			

のテキストマイニングによって得られたPXRリガンド情報と、PubChem BioAssayで公開されているスクリーニングデータ、論文報告データを合わせ、518件の大規模データセットを作成した。Greedyアルゴリズムによる再帰分割解析の結果、交互検証正答率79.0%、外部検証正答率70.9%の良好なディジジョンツリーモデルが作成された。さらに、得られたモデルから、脂溶性で特に π - π 相互作用を起こしやすい化合物がPXRアゴニストとなりやすいことが示唆された。

第二章 リファンピシン併用によるCYP3A4誘導を起因とする臨床薬物間相互作用予測モデルの構築

リファンピシンは代表的なPXRリガンドであり、CYP3A4の発現を強力に誘導する。CYP3A4基質薬物をリファンピシンと併用すると血中濃度が顕著に減少することが知られている。酵素誘導による薬物間相互作用をin vitroデータから補外予測するモデルがこれまでも提案されてきたが、これらは定常状態モデルであったり、酵素誘導に対する間接効果モデルを組み込んだ程度の単純な動的モデルに過ぎない。そこで、リガンド結合後の転写翻訳過程を考慮した酵素誘導モデルと、誘導薬物と基質薬物の生理学的速度論モデルと組み合わせ連成させる詳細な薬物間相互作用予測モデルを考案した。培養ヒト肝細胞においてリファンピシン処理した際のCYP3A4 mRNAおよび酵素活性データを統合解析して酵素誘導モデルを作成したのち、各種CYP3A4基質薬物の臨床データを用いて評価したところ、本モデルにより非定常状態も含めた動的薬物間相互作用を定量的に予測できることが確認された。さらに、多階層生体モデリング・シミュレーション環境PhysioDesignerへの実装を試み、汎用システムバイオロジーモデル記述言語であるPHMLとSBMLでモデルを記述し、シミュレーションが再現できることを実証した。

以上、申請者は、PXRリガンドの構造活性相関およびその代表であるリファンピシンによって引き起こされる薬物間相互作用のin vitro/in vivo補外予測を行った。本研究は、薬物代謝酵素誘導に起因する薬物間相互作用のin silicoモデルの開発方針を示すとともに、生理学的速度論を基盤としたシステム薬理学分野でのシミュレーター開発の先駆けとして有益な知見を提供するものである。

(論文審査の結果の要旨)

薬物治療において薬物間相互作用は重要な問題であるが、核内受容体を介した薬物代謝酵素活性の誘導はその原因の一つであり、医薬品開発ではそのリスクを予測し回避するためのin silico技術の確立が強く求められている。Pregnane X 受容体(PXR)はCYP3A4やP-gpの誘導に関わるリガンド結合型転写因子であり、PXRリガンドとなる薬物の多くが薬物間相互作用を引き起こすことが報告されてきた。著者は、薬物間相互作用予測に対するニーズが医薬品開発ステージによって異なり、創薬分子設計では核内受容体との分子間相互作用に、臨床橋渡し研究ではin vitroからin vivoへの補外にあると考え、両側面からの予測法の開発に取り組んだ。予測科学において一般には物理化学や生理学等に基づく機構論的シミュレーションが理想とされるが、現実的には利用可能なパラメーターの数や精度に応じて理論モデルの粗視化や経験モデルの導入を適宜図ることが重要である。そこで著者は、核内受容体との分子間相互作用には再帰分割法を利用した機械学習モデルを、in vitro/in vivo補外予測に対しては代謝酵素の転写／翻訳過程を組み込んだ拡張生理学的速度論モデルを開発した。

化合物とPXRとの結合予測に関しては、X線構造に基づく計算化学的手法が検討されてきたが、結合中心が大きく柔軟であるために構造的に多様な化合物ではモデル化に成功していない。そこで、構造活性相関モデルの利用が有効と考えられるが、経験的なモデル開発において汎化性を高めるためには大規模なデータセットを構築することが重要である。著者の所属研究室では、既にテキストマイニングシステムによる化合物-CYP間相互作用情報の自動抽出に成功しているが、本システムは自然言語処理に基づくため、タンパク質の機能分類に応じて適した動詞リストを作成する必要がある。そこで、システム改変を加えた上でPubMed要旨の解析を行いキュレーションも行った結果、169件の化合物についてPXRとの相互作用情報を得ることに成功した。またテストセットでの確認実験では、化合物名抽出では再現率・適合率とも94.6%、相互作用抽出では再現率・適合率とも89.7%と高い性能が得られ、本テキストマイニングシステムが種々の異なる機能タンパク質に有効であることも確認された。化合物によるPXR活性化を予測するディシジョンツリーの構築に向け、テキストマイニングによって得られたPXRリガンド情報と、PubChem BioAssayで公開されているスクリーニングデータ、論文報告データを合わせ、518件の大規模データセットを作成し、Greedyアルゴリズムによる再帰分割解析の結果、交互検証正答率79.0%、外部検証正答率70.9%の良好なディシジョンツリーモデルが作成された。

これまで代表的なPXRリガンドでCYP3A4の発現を強力に誘導するリファンピシンによる酵素誘導を原因とする薬物間相互作用について、in vitroデータから補外予測するモデルがこれまでも提案されてきたが、これらは定常状態モデルであったり、酵素誘導に対する間接効果モデルを組み込んだ程度の単純な動的モデルに過ぎなかった。そこで、著者はリガンド結合後の転写翻訳過程を考慮した酵素誘導モデルと、誘導薬物と基質薬物の生理学的速度論モデルと組み合わせ連成させ、詳細な薬物間相互作用

予測モデルを考案した。培養ヒト肝細胞のリファンピシン処理時のCYP3A4 mRNAおよび酵素活性データを統合解析して酵素誘導モデルを作成したのち、各種CYP3A4基質薬物の臨床データを用いて評価したところ、本モデルにより非定常状態も含めた動的薬物間相互作用を定量的に予測できることが確認された。さらに、多階層生体モデリング・シミュレーション環境PhysioDesignerへの実装を試み、汎用システムバイオロジーモデル記述言語であるPHMLとSBMLでモデルを記述し、シミュレーションが再現できることを実証した。

以上、著者はPXRリガンドの構造活性相関およびその代表であるリファンピシンによって引き起こされる薬物間相互作用のin vitro/in vivo補外予測を行った。本研究は、薬物代謝酵素誘導に起因する薬物間相互作用のin silicoモデルの開発方針を示すとともに、生理学的速度論を基盤としたシステム薬理学分野でのシミュレーター開発の先駆けとして有益な知見を提供するものと評価される。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成28年2月26日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降